

ile 351:DERWENT WPI 1981-1995/UD=9533;UA=9527;UM=9522  
(c)1995 Derwent Info Ltd

Set Items Description  
---  
SS PN=JP 7069887  
S1 1 PN=JP 7069887  
T 1/5/ALL

1/5/1  
IALOG(R) File 351:DERWENT WPI  
c)1995 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

10243449 WPI Acc No: 95-144704/19

RAM Acc No: C95-066884

\*Image available\*

Storage-stable solid antimicrobial compsn. - contg. penam cpd. and cyclodextrin or dextrin, used for therapy of infections

atent Assignee: (TAKE ) TAKEDA CHEM IND LTD

umber of Patents: 001

umber of Countries: 001

atent Family:

CC Number	Kind	Date	Week
JP 7069887	A	950314	9519 (Basic)

riority Data (CC No Date): JP 93170693 (930709)

pplications (CC, No, Date): JP 94102507 (940517)

bstract (Basic): JP 07069887 A

A solid compsn. comprises (A) a penam cpd. and (B) cyclodextrins and/or dextrins pref. in (A): (B) wt. ratio 1:0.02-10.

USE - The compsn. is used as a solid antimicrobial agent for therapy of infections.

ADVANTAGE - The solid compsn. has stable quality on storage for a long period at room temp.

Dwg.0/0

ile Segment: CPI

erwent Class: B02; B04;

nt Pat Class: A61K-009/20; A61K-009/50; A61K-031/43; A61K-031/44;

A61K-047/36; A61K-047/40

annual Codes (CPI/A-N): B02-P; B04-C02B1; B14-A01

hemical Fragment Codes (M1):

\*02\* M423 M430 M782 M903 M904 M910 P200 P210 P220 Q620 V0 V722 R01856-M  
R03275-M R04817-M R04818-M 1856-U

hemical Fragment Codes (M2):

\*01\* D013 D019 E670 F010 F012 F013 F014 F020 F431 H401 H481 J0 J011  
J012 J111 J211 J271 J5 J521 L660 L9 L941 M1 M116 M210 M211 M212 M213  
M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M262

M280 M281 M311 M312 M313 M314 M315 M316 M321 M322 M331 M332 M333 M340  
M342 M373 M383 M391 M412 M430 M511 M521 M530 M540 M782 M903 M904 P200  
P210 P220 Q620 V0 V161 9519-22201-M

erwent Registry Numbers: 1856-U

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-69887

(43)公開日 平成7年(1995)3月14日

(51)Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 31/44		9454-4C		
9/20	D			
9/50	N			
47/36	J			
47/40	J			

審査請求 未請求 請求項の数12 OL (全12頁) 最終頁に続ぐ

(21)出願番号	特願平6-102507
(22)出願日	平成6年(1994)5月17日
(31)優先権主張番号	特願平5-170693
(32)優先日	平5(1993)7月9日
(33)優先権主張国	日本 (JP)

(71)出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(72)発明者	小山 博義 大阪府三島郡島本町若山台2丁目2番20-204号
(72)発明者	的場 博 大阪府大阪市城東区東中浜5丁目5番6号
(72)発明者	大森 真治 大阪府池田市五月丘5丁目1番3号 武田 薬品五月丘寮内
(74)代理人	弁理士 岩田 弘 (外6名)

最終頁に続ぐ

(54)【発明の名称】 ベネム化合物含有固体組成物、その製造法および剤

(57)【要約】

【目的】安定なベネム化合物含有固体組成物の開発。

【構成】ベネム化合物とシクロデキストリン類および／またはデキストリン類とを含有する固体組成物、その製造法およびその経口用抗菌剤。

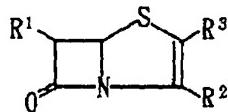
## 【特許請求の範囲】

【請求項1】ペネム化合物とシクロデキストリン類および／またはデキストリン類とを含有する固体組成物。

【請求項2】経口用である請求項1記載の固体組成物。

【請求項3】ペネム化合物が式

【化1】



「式中、R<sup>1</sup>は保護されていてもよいヒドロキシル基で置換された低級アルキル基、R<sup>2</sup>はエステル化されていてもよいカルボキシル基、R<sup>3</sup>は置換されていてもよいピリジル基を示す」で表される化合物またはその塩である請求項1記載の固体組成物。

【請求項4】R<sup>2</sup>がエステル化されたカルボキシル基である請求項3記載の固体組成物。

【請求項5】R<sup>2</sup>が低級アルカノイルオキシ低級アルキル基でエステル化されたカルボキシル基である請求項3記載の固体組成物。

【請求項6】ペネム化合物が(+)-(5R, 6S)-6-[ (R)-1-ヒドロキシエチル]-3-(3-ピリジル)-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸の脂溶性エステルである請求項1記載の固体組成物。

【請求項7】シクロデキストリン類がシクロデキストリンである請求項1記載の固体組成物。

【請求項8】デキストリン類が平均重合度5ないし70のデキストリンまたはその誘導体である請求項1記載の固体組成物。

【請求項9】ペネム化合物1重量部に対しシクロデキストリン類0.02ないし10重量部を含有する請求項1記載の固体組成物。

【請求項10】ペネム化合物1重量部に対しシクロデキストリン類0.4ないし10重量部を含有する請求項1記載の固体組成物。

【請求項11】ペネム化合物とシクロデキストリン類および／またはデキストリン類とを混合、成形することを特徴とする固体組成物の製造方法。

【請求項12】請求項1記載の固体組成物を含む経口用抗菌製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、ペネム化合物とシクロデキストリンを含有する安定な固体組成物、その製造法および剤に関する。

【0002】

【従来の技術】ペネム化合物は、優れた抗菌作用を有する化合物として、例えば特開昭51-73191、同52-71460、同53-137951、同54-88291、同54-119486、同56-11578

8、同55-136288、同58-8085、同58-105992、同58-11648

7、同60-222486、同62-61984、同62-263183、同60-5898

8、同61-207387、同63-162694などに記載されている。

そして、ペネム化合物（例えば(+)-(5R, 6S)-6-[ (R)-1-ヒドロキシエチル]-3-(3-ピリジル)-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸（以下「化合物A」と略称する）など）の脂溶性エステルは、経口投与により速やかに消化管から吸収され、吸収後直ちに生体内酵素により2位カルボキシル基のエステルが分解され、対応する遊離カルボン酸（例えば化合物Aなど）が生成してメチシリノ耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）を含むグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して強い抗菌活性を示すと考えられる。一方、プロスタグランディン類、バルビツール酸誘導体、非ステロイド性抗炎症剤、例えばセファロスボリン、ペニシリンなどの抗生素などは、シクロデキストリン類と混合すると、通常包接複合体を形成して水溶性、安定性、消化管吸収性などが改善されると報告されている（例えば「化学工業」1982年、第710頁、特開昭60-233012、特開昭62-307

13、特開昭62-149628、特開平1-268637、特開平1-290629、特開平3-93732、EP-B-94157など）。

【0003】しかしながら、ペネム化合物とシクロデキストリン類またはデキストリン類との組合せについては、具体的な報告例は見当たらない。また、抗生素は、シクロデキストリン類またはデキストリン類と包接複合体を必ずしも形成するとは限らず、シクロデキストリン類の触媒作用により分解されることも報告されている（例えば「シクロデキストリンの化学」1979年、第72～75頁など）が、抗生素の一一種であるペネム化合物がシクロデキストリン類またはデキストリン類と包接複合体を形成するのか否か、形成しない場合分解されるのか否かについては、全く知られていない。まして、ペネム化合物とシクロデキストリン類またはデキストリン類との組合せに基づく効果については、従来予測すらされていない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】ペネム化合物特にエステル体は、固体抗菌剤として製品化する場合に要求される製剤の性質、例えば水溶性、安定性、消化管吸収性などにおいて十分に満足できるものではない。従って、製品として十分満足できる優れた製剤特性を有するペネム化合物含有固体組成物の開発が求められていた。

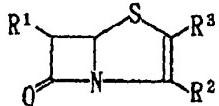
【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決すべく種々、鋭意検討を重ねた結果、ペネム化合物とシクロデキストリン類および／またはデキストリン類とを初めて組合せて混合、成形したところ、予想外にも包接複合体の形成の有無にかかわらず、ペネム化合物の分解が起こらないで、製品化に適した安定性などの優

れた製剤特性を有する固体組成物が得られること、特にペネム化合物が6位にヒドロキシ低級アルキル基を有しかつ2位カルボキシル基のエステル体（例えば低級アルカノイルオキシ低級アルキルエステル体など）である場合には包接複合体を形成しないで安定性などの製剤特性が優れた固体組成物が得られることを見出しこれらに基づいて本発明を完成するに至った。

【0006】即ち、本発明は、（1）ペネム化合物とシクロデキストリン類および／またはデキストリン類とを含有する固体組成物、（2）経口用である第（1）項記載の固体組成物、（3）ペネム化合物が式

【化2】



[I]

〔式中、R¹は保護されていてもよいヒドロキシル基で置換された低級アルキル基、R²はエステル化されていてもよいカルボキシル基、R³は置換されていてもよいピリジル基を示す〕で表される化合物またはその塩である第（1）項記載の固体組成物、（4）R²がエステル化されたカルボキシル基である第（3）項記載の固体組成物、（5）R²が低級アルカノイルオキシ低級アルキル基でエ斯特化されたカルボキシル基である第（3）項記載の固体組成物、（6）ペネム化合物が（+）-（5R, 6S）-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-3-(3-ピリジル)-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸の脂溶性エステルである第（1）項記載の固体組成物、（7）シクロデキストリン類がシクロデキストリンである第（1）項記載の固体組成物、（8）デキストリン類が平均重合度7ないし70のデキストリン\*  
-SO₂-、-N=または-N-  
↓  
Ra

およびTは（a）分枝状または直鎖状の飽和または不飽和の脂肪族炭化水素基、（b）芳香族基、（c）脂環式基または（d）複素環基を示し、各々の置換分（a）、（b）、（c）および（d）はさらに置換されていてもよい〕で表される基などが用いられる。

【0008】ここにおいてR⁴またはR⁵で示されるアシル基としては、例えばC₁₋₆アルカノイル（例えばアセチル、プロピオニルなど）、またはベンゾイルなどが用いられる。R⁴またはR⁵で示されるエステル化されてもよいカルボキシル基としては、例えばカルボキシル基の他、C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブートキシカルボニルなど）、または通常ペプチド化学で使用される、例えばトリニトロエチル、ベンジル、ニトロベンジル、ベンズヒドリル、アセトキシメチル、ビバロイルオキシメチル、トリメチルシリルその他であってもよいカ

\*またはその誘導体である第（1）項記載の固体組成物、（9）ペネム化合物1重量部に対しシクロデキストリン類0.02ないし10重量部を含有する第（1）項記載の固体組成物、（10）ペネム化合物1重量部に対しシクロデキストリン類0.4ないし10重量部を含有する第（1）項記載の固体組成物、（11）ペネム化合物とシクロデキストリン類および／またはデキストリン類とを混合、成形することを特徴とする固体組成物の製造方法および（12）第（1）項記載の固体組成物を含む経口用抗菌剤に関するものである。

【0007】以下、本発明について詳細に説明する。本発明において用いられるペネム化合物は、ペネム骨格を有する化合物であればよく、目的が達成される限り特に限定されない。ペネム化合物として既に知られているものなどは、シクロデキストリン類またはデキストリン類と包接複合体を形成するか否かにかかわらず、本発明で用いることができる。例えば、式

【化3】



[II]

〔式中、R⁴およびR⁵は同一かまたは異なる有機基、R⁶は水素またはカルボキシル基の保護基を示す〕で表される化合物またはその塩などがペネム化合物として用いられる。R⁴およびR⁵で示される有機基としては、例えば（i）アシル基、（ii）エステル化されていてもよいカルボキシル基、（iii）式-(CH₂)n-Q-T〔nは0または1ないし10の整数、Qは結合手、2価の飽和または不飽和の脂肪族基、酸素または硫黄原子、-SO-または

【化4】

-Ra〕は水素または直鎖状アルキル基を示す）

※ルボキシル保護基で保護されたカルボキシル基などが用いられる。Qで示される2価の飽和または不飽和の脂肪族基としては、例えばメチレン、エチリデンなどが用いられる。Raで示される直鎖状アルキルとしては、例えばメチル、エチルなどが用いられる。Tで示される分枝状または直鎖状の飽和または不飽和の脂肪族炭化水素基としては、例えばメチル、エチルなどのC₁₋₆アルキル、例えばエチニル、プロペニルなどのC₁₋₆アルケニルなどが用いられる。Tで示される芳香族基は、単核または多核であってもよく、例えばフェニル、ナフチルなどのC₆₋₁₀アリール基、好ましくは例えばフェニルなどが用いられる。Tで示される脂環式基としては、例えばC₅₋₇シクロアルキル（例えばシクロヘキシル、シクロペンチルなど）、C₅₋₇シクロアルケニル（例えばシクロヘキセニル、シクロペンテニルなど）などの單環状脂肪族基などが用いられる。

【0009】Tで示される複素環基としては、例えばフリル、チエニル、ビリジル、テトラゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ピリダニジル、トリアジニルなどの炭素原子以外にN、OおよびSから選ばれたヘテロ原子を1ないし4個有する5または6員の单環式複素基またはそれら縮合複素環基（例えばテトラゾローピリダニジル、トリアゾローピリダニジルなど）などが用いられる。このようなTで示される分枝状または直鎖状の飽和または不飽和の脂肪族炭化水素基、芳香族基、脂環式基、複素環基は、置換基を1ないし4個有していてもよく、このような置換基としては、例えば2-ビリジル、3-ビリジルなどが用いられる。このようなビリジル基は1ないし4個の置換基で置換されていてもよく、用いられる置換基としては、例えばヒドロキシ、低級アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシなどのC<sub>1-4</sub>アルコキシなど）、アミノー低級アルコキシ（例えばアミノメトキシ、アミノエトキシなどのアミノーC<sub>1-4</sub>アルコキシなど）、低級アルカノイルオキシ（例えばアセトキシ、プロパノイルオキシなどのC<sub>1-4</sub>アルカノイルオキシなど）、ハロゲン（例えば塩素、臭素など）、メルカプト、低級アルキルチオ（例えばチオメチル、チオエチルなどのC<sub>1-4</sub>アルキルチオなど）、アミノー低級アルキルチオ（例えばアミノチオメチル、アミノチオエチルなどのアミノーC<sub>1-4</sub>アルキルチオなど）、フェニルチオ、低級アルキル（例えばメチル、エチルなどのC<sub>1-4</sub>アルキルなど）、ヒドロキシー低級アルキル（例えばヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルなどのヒドロキシーC<sub>1-4</sub>アルキルなど）、低級アルカノイルオキシー低級アルキル（例えばアセトキシメチル、プロパノイルオキシメチルなどのC<sub>1-4</sub>アルカノイルオキシーC<sub>1-4</sub>アルキルなど）、カルボキシー低級アルキル（例えばカルボキシメチル、カルボキシエチルなどのカルボキシ-C<sub>1-4</sub>アルキルなど）、低級アルコキシカルボニルー低級アルキル（例えばメトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチルなどのC<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル-C<sub>1-4</sub>アルキルなど）、シアノーもしくはアミノー置換低級アルコキシカルボニルー低級アルキル（例えばアミノメトキシメチル、シアノメトキシメチルなどのシアノーもしくはアミノーC<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル-C<sub>1-4</sub>アルキルなど）、カルバモイルー低級アルキル（例えばカルバモイルメチル、カルバモイルエチルなどのカルバモイル-C<sub>1-4</sub>アルキルなど）、カルバモイルオキシー低級アルキル（例えばカルバモイルオキシメチル、カルバモイルオキシエチルなどのカルバモイルオキシ-C<sub>1-4</sub>アルキルなど）、シアノー低級アルキル（例えばシアノメチル、シアノエチルなどのシアノーC<sub>1-4</sub>アルキルなど）、ハロゲノ低級アルキル（例えば塩化メチル、臭化エチルなどのハロゲノC<sub>1-4</sub>アルキルなど）、アミノー低級アルキル（例えばアミノメチル、アミノエチルなどのアミノーC<sub>1-4</sub>アルキルなど）、低級アルキルアミノ

ー低級アルキル（例えばメチルアミノエチル、エチルアミノプロビルなどのC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ-C<sub>1-4</sub>アルキルなど）、ジー低級アルキルアミノー低級アルキル（例えばジメチルアミノエチル、ジエチルアミノプロビルなどのジーC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ-C<sub>1-4</sub>アルキルなど）、低級アルカノイルアミノー低級アルキル（例えばプロパノイルアミノエチルなどのC<sub>1-4</sub>アルカノイルアミノ-C<sub>1-4</sub>アルキルなど）、アミノーカルボキシー低級アルキル（例えばアミノカルボキシメチルなどのアミノーカルボキシ-C<sub>1-4</sub>アルキルなど）、スルホー低級アルキル（例えばスルホメチル、スルホエチルなどのスルホ-C<sub>1-4</sub>アルキルなど）、低級アルキルーアミノ（例えばメチルアミノ、エチルアミノなどのC<sub>1-4</sub>アルキルーアミノなど）、ジー低級アルキルーアミノ（例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノなどのジーC<sub>1-4</sub>アルキルーアミノなど）、低級アルカノイルアミノ（例えばプロパノイルアミノなどのC<sub>1-4</sub>アルカノイルアミノなど）、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル（例えばメトキシカルボニルなどのC<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニルなど）、シアノーもしくはアミノー置換低級アルコキシカルボニル（例えばシアノメトキシカルボニル、アミノエトキシカルボニルなどのシアノーもしくはアミノー-C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニルなど）、カルバモイル、シアノ、スルホン酸、スルフォモイル、オキシド、フェニル（場合によっては、例えばメチル、エチルなどの低級アルキル、例えばメトキシ、エトキシなどの低級アルコキシ、例えば塩素、臭素などのハロゲンなどにより1ないし4個置換されていてもよい）などがある。

【0010】R<sup>6</sup>で示されるカルボキシル基の保護基としては、例えば還元、殊に水素添加分解、光分解、溶剤分解、特に酸性加水分解、または殊に中性または塩基性の加水分解によるかまたは生理学的条件下に容易に分解するエステル化カルボキシル基を形成する基である。例えばハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル基（例えばメチル、エチル、tert-ブチル、トリクロルエチルなどのハロゲンで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル）、ニトロなどで置換されていてもよいアラルキル基（例えばベンジル、o-またはp-ニトロベンジルなど）、アリールオキシーアルキル基（例えばフェノキシメチル、フェノキシエチルなどのアリールオキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル、例えば $\alpha$ -メチル- $\alpha$ -フェノキシメチル、 $\alpha$ -エチル- $\alpha$ -フェノキシメチル、 $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチル- $\alpha$ -フェノキシメチルなどの $\alpha$ -C<sub>1-6</sub>アルキル- $\alpha$ -フェノキシメチルなど）、アリール（例えばフェニル、ナフチルなどのC<sub>6-14</sub>アリールなど）、ベンズヒドリル、o-ニトロベンズヒドリル、低級(C<sub>1-6</sub>)アルカノイルオキシー低級(C<sub>1-6</sub>)アルキル（例えばアセトキシメチル、プロパノイルオキシメチル、ビバロイルオキシメチルなど）、ヘキセチル、フタリジル、シクロペンチルオキシカルボニルオキシメチル、シ

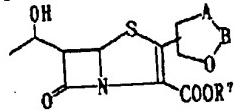
7

クロペンチルオキシカルボニルオキシエチル、メチルブチロニルラクト、アセトニル、トリメチルシリルまたはジメチル-tert-ブチルシリルなどが用いられる。

【0011】このようなペネム化合物[II]またはその塩の好ましい例としては、例えば化合物[I]またはその塩の他、式

【化5】

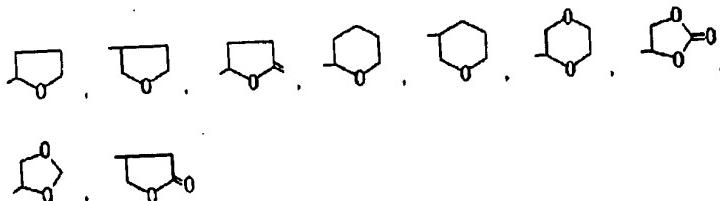
九



{(1a)}

[式中、R<sup>7</sup>は水素またはアリール基、-A-は酸素またはメチレン基を表し、-B-はメチレン基、エチレン基またはカルボニル基を示す]で表される化合物または\*

基部を示す具体例としては、



などが用いられる。Dで示される飽和複素環基としては、例えば

※ [化8]

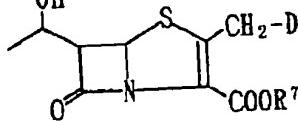
などが用いられる。特に好ましいペネム化合物 [II] またはその塩の例としては、式 [I] で表される化合物またはその塩などがある。

【0012】式[I]中、R<sup>1</sup>は保護されていてもよいヒドロキシル基で置換された低級アルキル基を示す。R<sup>1</sup>で示される低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなどの炭素数1ないし6のアルキル基などが用いられ、好ましくは例えばエチルなどの炭素数1ないし4のアルキル基などが用いられる。ヒドロキシル基の保護基としては、例えばメチル、エチルなどが用いられる。R<sup>1</sup>の好ましい例はヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチルなどである。R<sup>2</sup>はエステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。R<sup>2</sup>で示されるカルボキシル基のエステルとしては、薬理学的に許容されるカルボキシル基のエステルであればよく、例えば抗生物質などで用いられる脂溶性エステルなどが用いられる。具体的には、目的が達成される範囲では限定されることなく、例えばアセトキシメチルエステル、プロパノイルオキシメチルエステル、ビバロイルオキシメチルエステルなどの低級(C<sub>1-6</sub>)アルカノイルオキシマー低級(C<sub>1-6</sub>)アルキルエステル、ヘキセチルエステル、フタリジルエステル、シクロベンチ

\* その塩、

[化6]

OH



(11b)

[式中、R<sup>7</sup>は前記と同意義、Dは酸素原子1個または2個を環内に有する5または6員環の飽和複素環基を示す]で表される化合物またはその塩などがある。上記式中、R<sup>7</sup>で示されるアリール基としては、例えばフェニル、トリル、キシリル、ビフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリルなどが用いられる。

〔化7〕

※ [化8]

※

★ルオキシカルボニルオキシメチルエステル、シクロペンチルオキシカルボニルオキシエチルエステル、メチルブチロニルラクトエステルなどである。R<sup>2</sup>の好みい例は、アセトキシメチルエステルなどである。

は、アセトキシスルエカルボン酸など)。  
【0013】R<sup>3</sup>は、置換されていてもよいピリジル基を示す。R<sup>3</sup>で示されるピリジル基としては、例えば2-ピリジル、3-ピリジルなどが用いられる。このようなピリジル基は1ないし4個の置換基で置換されていてもよく、用いられる置換基としては、例えばヒドロキシ、低級アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシなどのC<sub>1-4</sub>アルコキシなど)、アミノー低級アルコキシ(例えばアミノメトキシ、アミノエトキシなどのアミノ-C<sub>1-4</sub>アルコキシなど)、低級アルカノイルオキシ(例えばアセトキシ、プロパノイルオキシなどのC<sub>1-4</sub>アルカノイルオキシなど)、ハロゲン(例えば塩素、臭素など)、メルカブト、低級アルキルチオ(例えばチオメチル、チオエチルなどのC<sub>1-4</sub>アルキルチオなど)、低級アルキル(例えばメチル、エチルなどのC<sub>1-4</sub>アルキルなど)、ヒドロキシー低級アルキル(例えばヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルなどのヒドロキシ-C<sub>1-4</sub>アルキルなど)、ハロゲノ低級アルキル(例えば塩化メチル、臭化エチルなどのハロゲノ-C<sub>1-4</sub>アルキルなど)、

アミノー低級アルキル（例えばアミノメチル、アミノエチルなどのアミノ-C<sub>1-4</sub>アルキルなど）、低級アルキルーアミノ（例えばメチルアミノ、エチルアミノなどのC<sub>1-4</sub>アルキルーアミノなど）、ジー低級アルキルーアミノ（例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノなどのジ-C<sub>1-4</sub>アルキルーアミノなど）、低級アルカノイルアミノ（例えばプロパノイルアミノなどのC<sub>1-4</sub>アルカノイルアミノなど）、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル（例えばメトキシカルボニルなどのC<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニルなど）、カルバモイルなどがある。R<sup>3</sup>の好ましい例は、3-ピリジルなどである。

【0014】また、このようなペネム化合物【I】、【II】、【IIa】、【IIb】の塩は、医療として許容される非毒性塩であるのが好ましい。このような塩としては、例えば、ペネム化合物中に存在する酸性基、例えばカルボキシル基などで形成される塩であって、そして特に金属塩またはアンモニウム塩、例えばアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩（例えばナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム塩など）、並びにアンモニアまたは適当な有機アミンとのアンモニウム塩、例えば低級アルキルアミン（例えばトリエチルアミンなど）、ヒドロキシ-低級アルキルアミン（例えば2-ヒドロキシエチルアミン、ビス-(2-ヒドロキシエチル)-アミン、トリス-(2-ヒドロキシエチル)-アミンまたは2-アミノ-1,3-ジヒドロキシメチルプロ(“Tri s”)など）、カルボン酸の塩基性脂肪族エステル（例えばアミノ安息香酸2-ジエチルアミノエチルエステルなど）、環状アミン（例えば1-エチルピペリジン、シクロアルキルアミンなど）、塩基性アミノ酸（例えばリジンなど）、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、ジベンジルアミンまたはN-ベンジル-β-フェニチルアミンなどとの塩が用いられる。さらに、例えばアミノ基などの塩基性塩を有するペネム化合物は酸付加塩、例えば無機塩（例えば塩酸、硫酸、リン酸など）との酸付加塩、または適当な有機カルボン酸もしくはスルホン酸（例えば酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、メタンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸など）との酸付加塩を形成することができる。酸性基および塩基性基を有するペネム化合物は内部塩の形態、すなわち二重イオンの形態で存在することもできる。

【0015】本発明において、R<sup>2</sup>が低級アルカノイルオキシ低級アルキル基でエステル化されたカルボキシル基であるペネム化合物【I】またはその塩を用いた場合には、シクロデキストリン類またはデキストリン類と包接複合体を形成しないが、ペネム骨格の分解は起こらないと考えられ、製剤特性、特に安定性などの優れた経口用固形組成物が得られる。このようなペネム化合物の好ましい例としては、(+)-(5R, 6S)-6-

[ (R) - 1-ヒドロキシエチル] -3- (3-ピリジル) -7-オキソ-4-チア-1-アゼビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸の脂溶性エステルなどが用いられ、具体的には、例えば(+)-(5R, 6S)-6-[ (R) - 1-ヒドロキシエチル] -3- (3-ピリジル) -7-オキソ-4-チア-1-アゼビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 アセトキシメチルエステル、(+)-(5R, 6S)-6-[ (R) - 1-ヒドロキシエチル] -3- (3-ピリジル) -7-オキソ-4-チア-1-アゼビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ヘキセチルエステル、(+)-(5R, 6S)-6-[ (R) - 1-ヒドロキシエチル] -3- (3-ピリジル) -7-オキソ-4-チア-1-アゼビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ピバロイルオキシメチルエステル、(+)-(5R, 6S)-6-[ (R) - 1-ヒドロキシエチル] -3- (3-ピリジル) -7-オキソ-4-チア-1-アゼビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 フタリジルエステル、(+)-(5R, 6S)-6-[ (R) - 1-ヒドロキシエチル] -3- (3-ピリジル) -7-オキソ-4-チア-1-アゼビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 シクロペンチルオキシカルボニルオキシメチルエステル、(+)-(5R, 6S)-6-[ (R) - 1-ヒドロキシエチル] -3- (3-ピリジル) -7-オキソ-4-チア-1-アゼビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 シクロペンチルオキシカルボニルオキシエチルエステル、(+)-(5R, 6S)-6-[ (R) - 1-ヒドロキシエチル] -3- (3-ピリジル) -7-オキソ-4-チア-1-アゼビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 メチルブチロニルラクトエステルなどがある。これらの具体例の中において、特に(+)-(5R, 6S)-6-[ (R) - 1-ヒドロキシエチル] -3- (3-ピリジル) -7-オキソ-4-チア-1-アゼビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 アセトキシメチルエステルなどが好結果を与える。

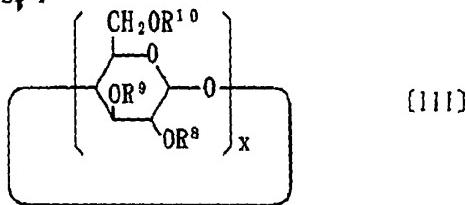
【0016】その他のペネム化合物の好ましい具体例としては、例えば(+)-(5R, 6S)-6-[ (R) - 1-ヒドロキシエチル] -3- (3-テトラヒドロフラン) -7-オキソ-4-チア-1-アゼビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 アリルエステル、(+)-(5R, 6S)-6-[ (R) - 1-ヒドロキシエチル] -3- (3-カルバモイルオキシメチル) -7-オキソ-4-チア-1-アゼビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 アセトキシメチルエステル、(+)-(5R, 6S)-6-[ (R) - 1-ヒドロキシエチル] -3- (3-カルバモイルオキシメチル) -7-オキソ-4-チア-1-

11

-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 アリルエステルなどがある。上記のペネム化合物は、通常1種が用いられるが、必要により2種以上を混合して用いてもよい。ペネム化合物の固形組成物中の含有割合は、0.5ないし90重量%、好ましくは2.5ないし85重量%、より好ましくは5ないし80重量%である。

【0017】本発明で用いられるシクロデキストリン類は、例えば式

【化9】



〔式中、 $x$ は6ないし12の整数、 $R^8$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ は個々の繰り返し単位中で同一または異なって、それぞれ水素、アルキル基、モノヒドロキシアルキル基、ジヒドロキシアルキル基、カルボキシアルキル基あるいは糖残基を示す。〕で表される化合物などがある。より具体的には $\alpha$ -シクロデキストリン( $x=6$ )、 $\beta$ -シクロデキストリン( $x=7$ )、 $\gamma$ -シクロデキストリン( $x=8$ )、 $\delta$ -シクロデキストリン( $x=9$ )またはそれらの水酸基のエーテル誘導体、低級アルキル化またはヒドロキシ低級アルキル化シクロデキストリン(例えばメチル、エチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル化シクロデキストリンなど)、分岐シクロデキストリン(例えばグルコシル、マルトシルなど)、架橋シクロデキストリン、硫酸化シクロデキストリンなどである。さらに、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ で示されるアルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピルなどのC<sub>1-4</sub>アルキル基が、モノヒドロキシアルキル基としては、例えばヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピルなどのモノヒドロキシ-C<sub>1-4</sub>アルキル基が、ジヒドロアルキル基としては、例えばジヒドロキシメチル、2,2-ジヒドロキシエチル、ジヒドロキシプロピルなどのジヒドロキシ-C<sub>1-4</sub>アルキル基が、カルボキシアルキル基としては、例えばカルボキシメチル、2-カルボキシエチルなどのカルボキシ-C<sub>1-4</sub>アルキル基が、糖残基としてはグルコシル基、マルトシル基、バノシル基などが用いられる。好ましいシクロデキストリン類としては、例えば $\alpha$ -、 $\beta$ -、または $\gamma$ -シクロデキストリンなどのシクロデキストリンなどであり、特に $\beta$ -シクロデキストリンなどが汎用される。このようなシクロデキストリン類は、1種または2種以上の混合物として用いられる。その使用割合は、ペネム化合物1重量に対してシクロデキストリン類0.005ないし50重量、好ましくは0.02ないし10重量、より好ましく

12

は0.4ないし10重量である。

【0018】また、デキストリン類としては、例えばアミロベクチンからなるデンプン類を $\alpha$ -アミラーゼにより加水分解して得られるものなどが用いられ、具体的には平均重合度5ないし70のデキストリン、その誘導体例えば硫酸化デキストリンなどが用いられる。好ましいデキストリン類としては、例えばアクロデキストリンなどが用いられる。このようなデキストリン類は、1種または2種以上の混合物として用いられる。その使用割合

10 は、ペネム化合物1重量に対してデキストリン類0.01ないし50重量、好ましくは0.02ないし20重量、より好ましくは0.05ないし10重量である。さらに、本発明においては、上記のシクロデキストリン類とデキストリン類との混合物を用いてもよく、この場合には例えば $\beta$ -シクロデキストリンとアクロデキストリンとの混合物、 $\beta$ -シクロデキストリンとマルトデキストリンとの混合物などが用いられる。混合割合は、シクロデキストリン類1重量に対してデキストリン類0.01ないし100重量、好ましくは0.05ないし50重量、より好ましくは0.1ないし10重量である。シクロデキストリン類とデキストリン類の混合物を使用する場合の使用量は、ペネム化合物に対して重量比で0.01ないし50倍量であるが、好ましくは0.02ないし20倍量、より好ましくは0.05ないし10倍量である。

【0019】本発明の固形組成物は、例えばペネム化合物とシクロデキストリン類および/またはデキストリン類とを混合、成形することにより製造することができる。ペネム化合物とシクロデキストリン類および/またはデキストリン類との混合は、常法に従って行うことができ、公知の慣用手段例えばV型混合機などを用いて行うことができる。ペネム化合物とシクロデキストリン類および/またはデキストリン類との混合は、当初より各成分の使用量の総てを一度に用いて混合してもよいが、各成分を徐々に添加しながら混合することもできる。混合時間、混合温度などの混合条件は、用いられる混合手段によって異なるが、通常混合時間は0.1ないし30、好ましくは0.2ないし20分間であり、混合温度は10ないし40、好ましくは15ないし30°Cである。成形は、例えば錠剤機などにより行うことができる。本発明固形組成物には、上記のペネム化合物とシクロデキストリン類および/またはデキストリン類の他、さらに賦形剤(例えば軽質無水ケイ酸、乳糖、ショ糖、ブドウ糖、でんぶん、結晶セルロース、マンニット、リン酸水素カルシウム、合成ケイ酸アルミニウム、三ケイ酸マグネシウムなど)、溶解補助剤(例えばHCO-60、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなど)、崩

13

壊剤（例えばでんぶん、カルボキシメチルスターチ、ヒドロキシプロビルスターチ、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルボキシメチルセルロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロビルメチルセルロース、粉末セルロース、炭酸カルシウムなど）、滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウム、精製タルク、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ショ糖脂肪酸エステルなど）、結合剤（例えばでんぶん、 $\alpha$ 化でんぶん、低置換度ヒドロキシプロビルメチルセルロース、粉末セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロビルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロース、結晶セルロース、アラビアガム、アルギン酸ナトリウム、トラガント、精製ゼラチン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンなど）などの公知の固形製剤において通常使用される添加剤を適宜、適量加えることもできる。例えば錠剤を製する場合は、まずペネム化合物とシクロデキストリン類および／またはデキストリン類に賦形剤または必要に応じて粉末状の結合剤、崩壊剤を加えて圧縮用粉粒体の混合物を作り、これに滑沢剤を加えて錠剤機（スラッグ用）に供給し、100ないし1500kg/cm<sup>2</sup>の圧力で圧縮して、直径10ないし20mmの大きな錠剤（スラッグ錠剤）とする。その際の使用割合は、ペネム化合物1重量に対して賦形剤0.1ないし20重量、好ましくは0.2ないし1.5重量、結合剤0.001ないし0.2重量、好ましくは0.005ないし0.1重量、崩壊剤0.001ないし0.3重量、好ましくは0.005ないし0.2重量、滑沢剤0.005ないし0.15重量、好ましくは0.001ないし0.1重量である。次にこれを適当な粒度に粉碎調粒した粉粒体（スラッグ顆粒）に、滑沢剤あるいは必要に応じて、さらに崩壊剤を加えて再び通常の錠剤機で一定の形状に圧縮する。その際の使用割合は、ペネム化合物1重量に対して崩壊剤0.001ないし0.2重量、好ましくは0.01ないし0.15重量、滑沢剤0.005ないし0.15重量、好ましくは0.001ないし0.1重量である。

【0020】また、本発明の固形組成物は必要により橋味などによる服用感の向上、あるいは安定性の向上などの目的でシュガーコーティングあるいはフィルムコーティングを施されていてもよい。このコーティングは、ペネム化合物とシクロデキストリン類および／またはデキストリン類とを混合し固形化したものを常法に従ってコーティングすることにより製造される。ここにおけるコーティング層は、例えば炭酸カルシウム、ショ糖、アスペラテーム、リン酸カルシウム、タルク、アラビアガム、ヒドロキシプロビルメチルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロースアセテートサクシネット、アミノアルキルメタアクリレート類、メタアクリル酸コポ

14

リマー、ヒドロキシプロビルメチルセルロース、ヒドロキシプロビルセルロース、ポリエチレングリコール、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、食用色素などのコーティング一般に用いられる添加物を含有していてもよい。本発明の固形組成物は、常法により、例えば粉剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、丸剤、散剤、坐剤、トローチ剤などに成形されることができる。このようにして得られる固形組成物を用いて、必要に応じて他の医薬成分、添加物、溶媒などと共に、常法に従って10 例えればパップ剤、懸濁剤、軟膏剤、硬膏剤、注射剤、リニメント剤、ローション剤などに製剤化して使用することもできる。特に本発明の固形組成物は、例えれば経口投与剤として通常知られている剤形、例えれば錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、丸剤、散剤などに成形して用いるのが好ましい。

## 【0021】

【作用】かくして本発明では、ペネム化合物とシクロデキストリン類および／またはデキストリン類とを混合、成形することにより、優れた製剤特性、例えば安定性、20 水溶性、消化管吸収性、バイオアベイラビリティなどの向上、例えは苦味、悪臭、局所刺激性などの軽減、例えれば放出制御などを有する固形組成物が得られる。このようにして得られた固形組成物は、ペネム化合物を含む従来の固形組成物と同様にして用いることができる。特に、本発明の固形組成物が経口用抗菌製剤として得られている場合は、室温で長期間保存しても品質にほとんど変化なく安定であり、有効成分の体内吸収も良いなどの製品として優れた性質を有しているので、哺乳動物（例えればヒト、イヌ、ウサギ、ラット、サル、ネコ、モルモット、マウス、ウマ、ウシ、ヒツジなど）の安全な感染症治療薬として用いることができ、成人の感染症に対しては、1日当たり有効成分のペネム化合物の量うないし2000mg、好ましくは30ないし500mgになるよう1ないし3回に分けて経口投与する。

## 【0022】試験例1

本発明の固形製剤が優れた安定性を示すことを、代表的な安定性試験で明らかにする。

試験錠剤：下記の実施例、対照例で得られる次の錠剤、コーティング粒を試験に用いた。

## 40 【表1】

(9)

16

15	
錠剤1	実施例1の錠剤
錠剤2	実施例2の錠剤
錠剤3	実施例3の錠剤
錠剤4	実施例4の錠剤
錠剤5	実施例5の錠剤
錠剤6	実施例6の錠剤
錠剤8	実施例8の錠剤
錠剤9	実施例9の錠剤
錠剤A	対照例1の錠剤
コーティング粒7	実施例7の粒
コーティング粒B	対照例2の粒

\* 試験方法：内容量約10mlのガラス瓶に錠剤5錠またはコーティング粒約1gを入れ、金属キャップを施し、40°Cで8または16週間、または50°Cで2または4週間保存後、化合物B含量を液体クロマトグラフィーで測定し、初期含量に対する残存率(%)を求めた。試験結果は次の表に示す。

【表2】

10

\*

残存率%

保存条件	錠 剂									コーティング粒	
	1	2	3	4	5	6	8	9	A	7	B
40° 8週	96	100	98	90	99	97	—	—	87	97	93
	80	95	91	75	93	89	83	35	15	96	87
50° 2週	92	99	93	94	96	90	—	—	95	96	90
	82	86	78	65	66	75	71	58	47	86	66

この表より、本発明の錠剤およびコーティング粒の安定性は、通常の方法で得られる対応する製剤に比し良好であることは明らかである。

## 【0023】試験例2

本発明の固形製剤が経口投与により速やかに生体内に吸収され、抗菌活性を示すことを下記の試験方法で明らかにする。

試験方法：下記の実施例で得られる次の錠剤100mgを、ビーグル犬（平均年齢2.5才雄、平均体重10kg）

※g) 6頭の各々に経口投与した。投与後0.5、1、1.5、2、4、6時間に前肢より静脈採血し、化合物Bの主代謝物である化合物Bの血中濃度を液体クロマトグラフィーを用いて測定した。試験結果を次の表に示す。表中C<sub>max</sub>は最高血中濃度値、T<sub>max</sub>は最高血中濃度到達時間、AUCは血中濃度-時間曲線下面積を示す。試験結果

【表3】

錠剤	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (μg/ml)	AUC(μg·hr/ml)
錠剤2	1.2±0.4	18.2±4.9	64.8±19.2
錠剤5	2.3±2.2	18.6±5.6	61.9±17.6

mean±SD, AUC:0-7hr

この表より、本発明の錠剤は経口投与により速やかに生体内に吸収されることは明らかであり、吸収後、化合物Bの代謝物である化合物Aは抗菌活性を示すと考えられる。

## 【0024】

【実施例】以下、本発明の実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

## 実施例1

(+)-(5R, 6S)-6-[ (R)-1-ヒドロキ★50

★シエチル]-3-(3-ピリジル)-7-オキソ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸アセトキシメチルエステル（以下「化合物B」と略称する）532.8g、結晶セルロース69.2g、α-シクロデキストリン160.0g、軽質無水ケイ酸2.0g、ステアリン酸マグネシウム8.0gを均一に混合し、得られた混合物を、錠剤機（HT-18A、畠製作所製）で直径10.0mm、普通面の杵を用い、圧力300kg/杵で打錠し、1錠当たり300ないし350mgの錠剤741gを得た。この

17

錠剤をパワーミル（P-3型、昭和化学機械工作所製）を用い直径2.0mmパンチングスクリーンで篩過し顆粒とした。この顆粒694.8gとクロスカルメロースナトリウム（アクジゲルR、旭化成）21.6g、軽質無水ケイ酸0.72g、ステアリン酸マグネシウム2.88gを均一に混合した。この混合物を、錠剤機で直径8.0mm、2段Rの杵を用い、圧力1.5トン/cm<sup>2</sup>で打錠し、錠剤3150錠を得た。得られた錠剤1錠当たりの組成は下記に示すものであった。

化合物B	133.2mg
・結晶セルロース	17.3mg
α-シクロデキストリン	40mg
クロスカルメロースナトリウム	6mg
軽質無水ケイ酸	0.7mg
ステアリン酸マグネシウム	2.8mg
計	200mg

## 【0025】実施例2

実施例1に記載の方法において、α-シクロデキストリン160gの代りにβ-シクロデキストリン160gを用いて、実施例1と同様にして1錠当たり下記の組成を有する錠剤2900錠を得た。

化合物B	133.2mg
結晶セルロース	17.3mg
β-シクロデキストリン	40mg
クロスカルメロースナトリウム	6mg
軽質無水ケイ酸	0.7mg
ステアリン酸マグネシウム	2.8mg
計	200mg

## 実施例3

実施例1に記載の方法において、α-シクロデキストリン160gの代りにβ-シクロデキストリン80g、結晶セルロース80gを用いて、実施例1と同様にして1錠当たり下記の組成を有する錠剤3050錠を得た。

化合物B	133.2mg
結晶セルロース	37.3mg
β-シクロデキストリン	20mg
クロスカルメロースナトリウム	6mg
軽質無水ケイ酸	0.7mg
ステアリン酸マグネシウム	2.8mg
計	200mg

## 【0026】実施例4

実施例1に記載の方法において、α-シクロデキストリン160gの代りにデキストリン160gを用いて、実\*

## コーティング層

TC-5	6.372mg
マクロゴール6000	1.35mg
酸化チタン	0.90mg
黄色三二酸化鉄 (蒸留水	0.018mg
計	16.2mg
	200mg

\* 施例1と同様にして1錠当たり下記の組成を有する錠剤3000錠を得た。

化合物B	133.2mg
結晶セルロース	17.3mg
デキストリン	40mg
クロスカルメロースナトリウム	6mg
軽質無水ケイ酸	0.7mg
ステアリン酸マグネシウム	2.8mg
計	200mg

## 10 実施例5

実施例1に記載の方法において、α-シクロデキストリン160gの代りにβ-シクロデキストリン80gおよびデキストリン80gを用いて、実施例1と同様にして1錠当たり下記の組成を有する錠剤2950錠を得た。

化合物B	133.2mg
結晶セルロース	17.3mg
β-シクロデキストリン	20mg
デキストリン	20mg
クロスカルメロースナトリウム	6mg
軽質無水ケイ酸	0.7mg
ステアリン酸マグネシウム	2.8mg
計	200mg

## 【0027】実施例6

TC-5（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、信越化学製）67.32gおよびマクロゴール6000（三洋化成製）13.5gを蒸留水1000gと30分間攪拌して、溶解させた。一方、酸化チタン9gおよび黄色三二酸化鉄0.18gを蒸留水620g中に、ホモディスパー（L型、特殊機化製）を用いて、2kg/cm<sup>2</sup>の圧力で、30分間分散し、先の溶解液を加えフィルムコーティング液とした。フィルムコーティング機（HI-COATER 30型、フロント産業製）を用いて、錠剤温度約41°C、注液速度約2g/分でフィルムコーティング液を実施例3の錠剤700gにスプレーし、1錠当たり9mgの皮膜形成を行い、コーティング錠を得た。得られたコーティング錠1錠当たりのコーティング層の組成は、下記に示すものであった。

40

19

## 【0028】実施例7

遠心流動造粒機(CF-160、フロイント産業製)のローター内にグラニュウ糖SR(塩水港精糖製)150gを投入し、2%HPC-L(ヒドロキシプロピルセルロース)エチルアルコール溶液を2g/分でスプレーし、あわせて予め混合した粉末(化合物B 125g、 $\beta$ -シクロデキストリン40gおよび粉碎グラニュウ糖59.6g)を撒布し、化合物Bを含有した下記組成の化合物B粒353gを得た。この化合物B粒280gを流動造粒機(FD-3SN、パウレック社製)を用い、40°Cの送風温度で5%TC-5水溶液560g、引き続5.5%オイドラギット・マクロゴール6000のエチルアルコール溶液(オイドラギットL 100、樋口商会:マクロゴール6000=10:1(重量比))を2g/分でスプレーコーティングし、下記に示す組成の化合物Bコーティング粒352gを得た。

## 化合物B粒

化合物B	125mg
グラニュウ糖SR(60/80)	150mg
$\beta$ -シクロデキストリン	40mg
粉碎グラニュウ糖	59.6mg
HPC-L	5.4mg
計	380mg
化合物Bコーティング粒	
化合物B粒	380mg
TC-5	38mg
オイドラギットL-100	69mg
マクロゴール6000	7mg
計	494mg

## 【0029】実施例8

実施例1に記載の方法において、 $\alpha$ -シクロデキストリン160gの代わりに $\beta$ -シクロデキストリン40g、結晶セルロース120gを用いて、実施例1と同様にして1錠当たり下記の組成を有する錠剤2800錠を得た。

化合物B	133.2mg
結晶セルロース	47.3mg
$\beta$ -シクロデキストリン	10mg
クロスカルメロースナトリウム	6mg
軽質無水ケイ酸	0.7mg
ステアリン酸マグネシウム	2.8mg
計	200mg

## 実施例9

実施例1に記載の方法において、 $\alpha$ -シクロデキストリン160gの代わりに $\beta$ -シクロデキストリン20g、結晶セルロース140gを用いて、実施例1と同様にして1錠当たり下記の組成を有する錠剤2950錠を得

20

た。

化合物B	133.2mg
結晶セルロース	52.3mg
$\beta$ -シクロデキストリン	5mg
クロスカルメロースナトリウム	6mg
軽質無水ケイ酸	0.7mg
ステアリン酸マグネシウム	2.8mg
計	200mg

## 【0030】対照例1

- 10 実施例1に記載の方法において、 $\alpha$ -シクロデキストリン160gの代りに結晶セルロースを用いて、実施例1と同様にして1錠当たり下記の組成を有する錠剤2850錠を得た。

化合物B	133.2mg
結晶セルロース	57.3mg
クロスカルメロースナトリウム	6mg
軽質無水ケイ酸	0.7mg
ステアリン酸マグネシウム	2.8mg
計	200mg

## 20 対照例2

- 実施例7に記載の方法において、 $\beta$ -シクロデキストリン40gの代りに粉碎グラニュウ糖を用いて、実施例7と同様にして下記の組成を有するコーティング粒344gを得た。

化合物B粒	
化合物B	125mg
グラニュウ糖SR(60/80)	150mg
粉碎グラニュウ糖	99.6mg
HPC-L	5.4mg
計	380mg

30

化合物Bコーティング粒	
化合物B粒	380mg
TC-5	38mg
オイドラギットL-100	69mg
マクロゴール6000	7mg
計	494mg

## 【0031】

- 【発明の効果】本発明のペネム化合物含有固形組成物およびその経口用抗菌製剤は、室温で長期間保存しても品質にほとんど変化がなく安定であるなどの優れた製剤特性を有しているので、従来にはなかった新しいペネム化合物を含む感染症治療薬を提供することができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>  
// A 61 K 31/43

識別記号 ADZ

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

(72)発明者 柏原 傑夫  
大阪府吹田市千里山松が丘3丁目5番706  
号